

## 第 8 号様式

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	岸本 瑠衣
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Model mice for 15q11-13 duplication syndrome exhibit late-onset obesity and altered lipid metabolism</p> <p>（15q11-q13 領域重複マウスは遅発性肥満を呈し脂質代謝を変える）</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 浅野 知一郎 印</p> <p>審査委員 教 授 田妻 進</p> <p>審査委員 教 授 本田 浩章</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>肥満はエネルギー摂取の過多と運動不足が原因であるが、遺伝要因の関与も報告されている。プラダーウィリー症候群（PWS）は遺伝が原因で引き起こされる肥満の一つである。PWS の原因は 6.8Mb の父性由来の遺伝子の欠損、母性由来の disomy、インプリンティングセンターでの変異による 15q11-q13 領域の欠損あるいは活性低下である。PWS 領域の中で肥満の原因遺伝子を同定するためにこれまでいくつかの研究が行われているが、その同定には至っていない。また、15q11-q13 領域の重複は自閉症患者で最もよく見られる異常である。15q11-q13 領域母性由来の遺伝子の重複が自閉症と関連すると報告されているが、最近の研究では父性由来の重複も言葉の遅れや精神遅滞といった自閉症に特徴的な症状を示し、PWS 領域の父性由来の重複や三重複は PWS で見られる過食と肥満を呈することが報告されている。我々は以前ヒトの染色体 15q11-q13 領域の重複マウスを作製した。そして、この領域の父性由来の重複マウス（patDp/+）が自閉症と似た異常を呈すること報告した。このマウスは肥満を呈するため、このマウスの肥満のメカニズムの解明が PWS 患者の肥満の原因解明に役立つのではないかと考え、詳細な検討を行った。</p> <p>このマウスは 20 週を過ぎると通常食であっても肥満を呈する。しかし、同部位の母性由来</p>			

の重複 (matDp/+) では遅発性の肥満は認めない。体組成を検討するとこのマウスでは腹部内臓脂肪が増加していた。次に血中のインスリンとレプチンを測定したが、いずれも patDp/+ で増加していた。次に肥満の原因検索のため活動量と呼吸商を測定した。patDp/+ は明期、暗期ともに、わずかな活動量の低下を認めたが、有意ではなく、酸素消費量、二酸化炭素生産量、呼吸商にはいずれも差を認めなかった。

次に週齢、性別、遺伝的背景をそろえた WT と patDp/+ の食事量と体重を測定した。食事量に差は認めなかった。体重は測定開始 6 週以降 patDp/+ で増加を認め、16 週後には有意な体重差を認めた。patDp/+ で腹部内臓脂肪が増加していたため白色脂肪の組織学的検討を行った。体重に差を認める週齢の大きいマウスでは WT と比べて、脂肪細胞が増大していたが、体重に差を認めない若年のマウスでも脂肪細胞は増大しており、patDp/+ での白色脂肪細胞の肥大が体重増加に先行していることが示された。patDp/+ の白色脂肪細胞の異常な分子シグナルを明らかにするため、肥満を認める前のマウスの脂肪を用いてマイクロアレイによる網羅的解析を行った。そこで抽出された遺伝子を基準にのっとり絞り込みパスウェイ解析を行った。もっとも上位のネットワークはエネルギー産生と脂質代謝であった。この結果から patDp/+ では WT と白色脂肪細胞の代謝パスウェイが異なり、この異常なシグナルが肥満を引き起こしている可能性が考えられた。また、別の検討では白色脂肪細胞で Sfrp5 が増加しており、その関与が示唆された。その理由として、Sfrp5 は脂肪細胞に発現し、脂肪細胞の分化を引き起こすこと、Sfrp5 の発現上昇は体重増加と関連があると報告されていること、Sfrp5 欠損マウスでは高脂肪食、肥満に抵抗性を示し、脂肪が少なく、食事摂取量、活動量、呼吸商に関係なく脂肪が小さいという patDp/+ とは反対の性質を示すことからである。RT-PCR を用いて実際の発現量を確認すると Sfrp5 は増加しており、patDp/+ の肥満に関与しているかもしれないと考えられた。patDp/+ で認める遅発性の肥満は matDp/+ では認めない。このことから重複領域の父性由来の遺伝子が肥満に影響している可能性が示唆される。これを検証するため、重複領域をより限局させた重複マウスを作製した。もともとの重複領域が 6Mb であったのに対し、今回作成したマウスの重複領域は 3Mb である。3Mb 重複マウスは 6Mb の重複マウスと同様繁殖能力があり、胎生致死を認めなかった。3Mb patDp/+ でも体重の推移を検討したが、6Mb patDp/+ と同様に 3Mb patDp/+ でも遅発性の肥満を認めた。しかし、3Mb matDp/+ では肥満を認めなかった。これにより今回重複させた 3Mb の領域の父性由来の遺伝子が肥満に関与している可能性が示唆される。

以上の結果から、本論文は父性由来の 15q11-q13 領域の重複により肥満を呈する機序を解明し、新規の肥満候補遺伝子として Sfrp5 が関与している可能性を示した。同因子は今後の肥満治療における有用なターゲットとなり得ることが期待される。さらに筆者らは、重複領域を限局したモデルマウスの作成にも成功しており、今後 PWS を始めとした遺伝性肥満のメカニズム解明も大きく進歩していくものと考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。